

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tigecycline Accord 50 mg pulver till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje 5 ml Tigecycline Accord injektionsflaska innehåller 50 mg tigecyklin. Efter beredning innehåller 1 ml 10 mg tigecyklin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till infusionsvätska, lösning (pulver för infusion).

Orangefärgad kaka eller pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Tigecycline Accord är avsett för vuxna och barn från åtta års ålder för behandling av följande infektioner (se avsnitt 4.4 och 5.1):

- Komlicerade hud- och mjukdelsinfektioner (cSSTI), förutom diabetesrelaterade fotinfektioner (se avsnitt 4.4).
- Komlicerade intraabdominella infektioner (cIAI).

Tigecycline Accord bör endast användas i situationer då andra alternativa antibiotika är olämpliga (se avsnitt 4.4, 4.8 och 5.1).

Hänsyn till officiella riktlinjer beträffande lämplig användning av antibakteriella medel bör beaktas.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

Rekommenderad dos är en startdos på 100 mg följt av 50 mg var 12:e timme i 5 till 14 dagar.

Barn och ungdomar (8 till 17 år)

- Barn i åldern 8 till <12 år: 1,2 mg/kg tigecyklin var 12:e timme intravenöst till en maxdos på 50 mg var 12:e timme i 5 till 14 dagar.
- Ungdomar i åldern 12 till <18 år: 50 mg tigecyklin var 12:e timme i 5 till 14 dagar.

Behandlingstiden bestäms utifrån svårighetsgraden, infektionens lokalisation och patientens kliniska svar.

Äldre

Dosjustering är inte nödvändig hos äldre patienter (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Dosjustering är inte motiverad till patienter med mild till måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh A och Child-Pugh B).

Hos patienter (inklusive pediatrika patienter) med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C), bör dosen tigecyklin reduceras med 50 %. Vuxendos bör reduceras till 25 mg var 12:e timme efter startdosen på 100 mg. Patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C) bör behandlas med försiktighet och bedömas med avseende på behandlingssvar (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Dosjustering är inte nödvändig hos patienter med nedsatt njurfunktion eller hos patienter som genomgår hemodialys (se avsnitt 5.2).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Tigecycline Accord för barn under 8 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga. Tigecycline Accord ska inte ges till barn under 8 år på grund av missfärgning av tänder (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Administreringssätt

Tigecyklin administreras enbart som intravenös infusion under 30–60 minuter (se avsnitt 4.4 och 6.6). Hos pediatrika patienter bör tigecyklin helst administreras under en 60 minuter lång infusion (se avsnitt 4.4).

För anvisningar om beredning och spädning av läkemedlet före administrering, se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Patienter som är överkänsliga mot tetracyklinantibiotika kan vara överkänsliga mot tigecyklin.

4.4 Varningar och försiktighet

I kliniska studier av komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner (cSSTI), komplicerade intraabdominella infektioner (cIAI), diabetesrelaterade fotinfektioner, nosokomial pneumoni samt i studier av resistenta patogener, har man observerat en högre mortalitetsfrekvens hos patienter som behandlats med tigecyklin än hos patienter som behandlats med jämförande läkemedel. Orsakerna till dessa resultat är ännu inte kända, men sämre effekt och säkerhet än hos jämförande läkemedel kan inte uteslutas.

Superinfektion

I kliniska prövningar på cIAI-patienter har en försämrad läkning av operationssåret förknippats med en superinfektion. En patient som utvecklar en försämrad läkning bör undersökas för att upptäcka en superinfektion (se avsnitt 4.8).

Patienter som utvecklar superinfektioner, särskilt nosokomial pneumoni, tycks vara förknippade med ett sämre utfall. Patienterna bör övervakas noggrant med avseende på utveckling av superinfektion. Om ett infektionsfokus annat än komplicerad hud- och mjukdelsinfektion eller komplicerad intraabdominell infektion upptäcks efter att behandling med tigecyklin satts in, ska annan antibakteriell behandling övervägas som visat sig effektiv för behandling av den/de specifika infektion/-er som föreligger.

Anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner

Anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner, potentiellt livshotande, har rapporterats vid användning av tigecyklin (se avsnitt 4.3 och 4.8).

Leversvikt

Fall av leverskador med övervägande kolestatiskt mönster har rapporterats hos patienter som behandlats med tigecyklin, inklusive några fall av leversvikt med dödlig utgång. Även om leversvikt hos patienter som behandlas med tigecyklin kan uppkomma på grund av underliggande tillstånd eller samtidigt använda läkemedel, ska tigecyklin övervägas som en eventuell bidragande orsak (se avsnitt 4.8).

Antibiotika tillhörande tetracyklinklassen

Antibiotika av klassen glycylycykliner är strukturellt likartade antibiotika i tetracyklinklassen. Tigecyklin kan ha likartade biverkningar som antibiotika tillhörande tetracyklinklassen. Sådana biverkningar kan inkludera ljuskänslighet, cerebral pseudotumör, pankreatit och anti-anabola effekter som kan leda till ökad BUN (mängden urinämne i blod), azotemi, acidosis och hyperfosfatemi (se avsnitt 4.8).

Pankreatit

Vid behandling med tigecyklin har akut pankreatit, som kan vara allvarlig (se avsnitt 4.8), förekommit (frekvens: mindre vanlig). Diagnos av akut pankreatit bör övervägas hos patienter som får tigecyklin och utvecklar kliniska symtom, tecken och laboratorievärden som tyder på akut pankreatit. De flesta av de rapporterade fallen utvecklades efter minst en veckas behandling. Fallen har rapporterats hos patienter utan kända riskfaktorer för pankreatit. Patienten blir vanligtvis bättre efter att behandlingen med tigecyklin avbrutits. Vid misstänkt pankreatit bör man överväga att avbryta behandlingen med tigecyklin.

Koagulopati

Tigecyklin kan förlänga både protrombintid (PT) och aktiverad partiell tromboplastintid (aPTT). Dessutom har hypofibrinogenemi rapporterats vid användning av tigecyklin. Därför bör blodkoaguleringsparametrar som PT eller annat lämpligt blodkoaguleringsstest, däribland blodfibrinogen, kontrolleras före behandlingsstart med tigecyklin och regelbundet under behandlingen. Särskild noggrannhet rekommenderas för allvarligt sjuka patienter och patienter som även använder antikoagulantia (se avsnitt 4.5).

Underliggande sjukdomar

Erfarenhet av användning av tigecyklin vid behandling av infektioner hos patienter med allvarliga underliggande sjukdomar är begränsad.

I kliniska studier av cSSTI var den vanligaste infektionstypen hos tigecyklinbehandlade patienter cellulit (58,6 %) följt av större abscesser (24,9 %). Patienter med allvarlig underliggande sjukdom såsom patienter med nedsatt immunförsvar, patienter med liggsårinfektioner, eller infektioner som krävde mer än 14 dagars behandling (t.ex. nekrotiserande fascit) inkluderades inte. Ett begränsat antal patienter inkluderades med komorbida faktorer såsom diabetes (25,8 %), perifer kärlsjukdom (10,4 %), intravenöst missbruk (4,0 %) och HIV-infektion (1,2 %). Erfarenheten av behandling av patienter med samtidig bakteremi (3,4 %) är också begränsad. Försiktighet rekommenderas därför vid behandling av sådana patienter. Resultaten i en stor studie på patienter med diabetesrelaterade fotinfektioner, har visat att tigecyklin var mindre effektivt än andra preparat. Därför rekommenderas inte tigecyklin för användning hos dessa patienter (se avsnitt 4.1).

I kliniska studier av cIAI var den vanligaste typen av infektion hos tigecyklinbehandlade patienter komplicerad appendicit (50,3 %) följt av andra mindre frekvent rapporterade diagnoser som komplicerad kolecystit (9,6 %), tarmperforation (9,6 %), intraabdominell abscess (8,7 %), ventrikul- eller duodenumperforation (8,3 %), peritonit (6,2 %) och komplicerad divertikulit (6,0 %). Av dessa patienter hade 77,8 % kirurgiskt påvisbar peritonit. Ett begränsat antal patienter hade allvarlig underliggande sjukdom såsom nedsatt immunförsvar, APACHE I-värde > 15 (3,3 %), eller med

kirurgiskt påvisbara multipla intraabdominella abscesser (11,4 %). Erfarenheten av behandling av patienter med samtidig bakteremi (5,6 %) är också begränsad. Försiktighet rekommenderas därför vid behandling av sådana patienter.

Kombinationsbehandling med andra antibakteriella medel bör alltid övervägas när tigecyklin administreras till svårt sjuka patienter med cIAI sekundär till kliniskt uppenbar tarmperforation eller patienter med begynnande sepsis eller septisk chock (se avsnitt 4.8).

Effekten av kolestas på farmakokinetiken hos tigecyklin är inte fullständigt utredd. Utsöndring via gallan står för cirka 50 % av den totala utsöndringen av tigecyklin. Patienter med kolestas bör därför övervakas noggrant.

Pseudomembranös kolit har rapporterats för nästan samtliga antibakteriella substanser och kan variera i allvarlighetsgrad från mild till livshotande. Det är därför nödvändigt att överväga denna diagnos hos patienter som får diarré under eller efter behandling med antibakteriella substanser (se avsnitt 4.8).

Användning av tigecyklin kan resultera i överväxt av icke-känsliga organismer inklusive svamp. Patienter bör övervakas noggrant under behandling (se avsnitt 4.8).

Resultat från tigecyklinstudier på råttor har visat tecken på missfärgning av skelett. Tigecyklin kan eventuellt orsaka permanent missfärgning av tänder vid användning under tandutvecklingen hos människa (se avsnitt 4.8).

Pediatrisk population

Den kliniska erfarenheten av användning av tigecyklin för behandling av infektioner hos pediatriska patienter som är 8 år eller äldre är mycket begränsad (se avsnitt 4.8 och 5.1). Följaktligen bör användningen hos barn begränsas till de kliniska situationer där ingen alternativ antibakteriell behandling finns att tillgå.

Illamående och kräkningar är mycket vanliga biverkningar hos barn och ungdomar (se avsnitt 4.8). Var uppmärksam på eventuell dehydrering. Hos pediatriska patienter bör tigecyklin helst administreras under en 60 minuter lång infusion.

Abdominell smärta har rapporterats som en vanlig biverkning hos barn, precis som hos vuxna. Abdominell smärta kan vara indikativt för pankreatit. Om pankreatit utvecklas ska behandlingen med tigecyklin avbrytas.

Leverfunktionstester, koagulationsparametrar, hematologiparametrar, amylas och lipas bör övervakas innan behandlingen med tigecyklin sätts in och därefter regelbundet under behandlingens gång.

Tigecycline Accord ska inte ges till barn under 8 år eftersom det saknas data om säkerhet och effekt i denna åldersgrupp och eftersom tigecyklin kan associeras med permanent missfärgning av tänder (se avsnitt 4.8).

Tigecycline Accord innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per injektionsflaska, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Samtidig administrering av tigecyklin och warfarin (25 mg enkel dos) till friska personer resulterade i en minskning av clearance av R-warfarin och S-warfarin med 40 % respektive 23 % och en ökning i AUC med 68 % respektive 29 %. Mekanismen av denna interaktion är fortfarande inte utredd.

Tillgängliga data indikerar inte att denna interaktion kan ge signifikanta INR-förändringar. Eftersom tigecyklin kan förlänga både protrombintid (PT) och aktiverad partiell tromboplastintid (aPTT), bör dock relevanta koagulationstester följas noggrant när tigecyklin ges samtidigt med antikoagulantia (se avsnitt 4.4). Warfarin påverkade inte den farmakokinetiska profilen för tigecyklin.

Tigecyklin metaboliseras inte i stor utsträckning. Clearance av tigecyklin förväntas därför inte påverkas av aktiva substanser som hämmar eller inducerar aktiviteten hos dessa isoformer av CYP450. Tigecyklin är varken en kompetitiv hämmare eller en irreversibel hämmare av CYP450 enzymer *in vitro* (se avsnitt 5.2).

Tigecyklin i rekommenderade doser påverkade inte absorptionshastighet, absorptionsgrad eller clearance av digoxin (0,5 mg följt av 0,25 mg dagligen) när det gavs till friska vuxna. Digoxin påverkade inte den farmakokinetiska profilen för tigecyklin. Dosjustering är därför inte nödvändig när tigecyklin administreras samtidigt med digoxin.

Samtidig användning av antibiotika och peroralt preventivmedel kan leda till minskad preventivmedelseffekt.

Samtidig användning av tigecyklin och kalcineurinhämmare som takrolimus eller ciklosporin kan leda till en ökning av kalcineurinhämmarnas dalkoncentrationer i serum. Därför ska serumkoncentrationerna av kalcineurinhämmaren övervakas under behandlingen med tigecyklin för att undvika läkemedelstoxicitet.

Baserat på en studie *in vitro* så är tigecyklin ett P-gp-substrat. Samtidig administrering av P-gp-hämmare (t.ex. ketokonazol eller ciklosporin) eller P-gp-inducerare (t.ex. rifampicin) kan påverka farmakokinetiken av tigecyklin (se avsnitt 5.2).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från behandling av gravida kvinnor med tigecyklin. Studier på djur har visat på reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är inte känd. Liksom tetracyklinantibiotika, kan också tigecyklin orsaka permanenta tanddefekter (missfärgning och emaljdefekter) och försening av förbeningsprocessen hos foster som exponeras *in utero* under andra halvan av graviditeten, och hos barn under åtta års ålder beroende på anrikning i vävnader med hög kalciumomsättning och bildning av kalciumkelatkomplex (se avsnitt 4.4). Tigecyklin ska inte användas under graviditet om inte kvinnans kliniska tillstånd kräver behandling med tigecyklin.

Amning

Det är inte känt om tigecyklin eller dess metaboliter passerar över i modersmjölk. Tillgängliga data hos djur har visat på utsöndring av tigecyklin eller dess metaboliter i mjölk (se avsnitt 5.3). En risk för nyfödda/spädbarn kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas huruvida amningen ska avbrytas eller avbryta/avstå från tigecyklinbehandling med beaktande av fördelarna med amning för barnet och fördelarna med behandlingen för kvinnan.

Fertilitet

Effekterna av tigecyklin på fertilitet hos människor har inte studerats. Icke-kliniska studier som utförts med tigecyklin på råttor tyder inte på några skadliga effekter med avseende på fertilitet eller reproduktionsförmåga. Man fann inga läkemedelsrelaterade effekter på ovarier eller brunstcykel hos honrättor vid exponering upp till 4,7 gånger den humana dygnsdosen baserat på AUC (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Yrsel kan förekomma och det kan påverka förmågan att framföra fordon och användandet av maskiner (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Totalt 2 393 cSSTI- och cIAI-patienter behandlades med tigecyklin i kliniska studier i fas 3 och 4.

De i kliniska studier vanligaste läkemedelsrelaterade biverkningarna var reversibelt illamående (21 %) och kräkningar (13 %) som vanligen uppträdde tidigt (första eller andra behandlingsdagen) och var i allmänhet av mild eller måttlig svårighetsgrad.

Biverkningar som har rapporterats för tigecyklin från kliniska studier och efter introduktion på marknaden finns i tabellen nedan:

Lista med biverkningar i tabellform

Systemorgan-klass	Mycket vanliga ≥ 1/10	Vanliga ≥ 1/100, < 1/10	Mindre vanliga ≥ 1/1 000, < 1/100	Sällsynta ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och infestationer		Sepsis, septisk chock, pneumoni, abscess, infektioner			
Blodet och lymfsystemet		Förlängd aktiverad partiell tromboplastintid (aPTT), förlängd protrombintid (PT)	Trombocytopeni, förhöjt International Normalised Ratio (INR)	Hypofibrinogenemi	
Immunsystemet					Anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner* (se avsnitt 4.3 och 4.4)
Metabolism och nutrition		Hypoglykemi, hypoproteinemi			
Centrala och perifera nervsystemet		Yrsel			
Blodkärl		Flebit	Tromboflebit		
Magtarmkanalen	Illamående, kräkningar, diarré	Abdominell smärta, dyspepsi, anorexi	Akut pankreatit (se avsnitt 4.4)		
Lever och gallvägar		Förhöjt aspartataminotransferas	Ikterus, leverskada		Leversvikt* (se avsnitt 4.4)

Systemorgan- klass	Mycket vanliga ≥ 1/10	Vanliga ≥ 1/100, < 1/10	Mindre vanliga ≥ 1/1 000, < 1/100	Sällsynta ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
		ns-feras (ASAT) i serum, och förhöjt alaninaminotransferas (ALAT) i serum, hyperbilirubine mi	mestadels kolestatisk		
Hud och subkutan vävnad		Klåda, utslag			Allvarliga hudreaktioner, inkl. Steven-Johnsons syndrom*
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Försämrad läkning, reaktioner vid injektionsstället, huvudvärk	Inflammation vid injektionsstället, smärta vid injektionsstället, ödem vid injektionsstället, flebit vid injektionsstället		
Undersökningar		Förhöjt serumamylas, förhöjda värden av urinämne i blod (BUN)			
*Biverkningar identifierade efter marknadsföring					

Beskrivning av ett urval biverkningar

Antibiotikabiverkningar (klasseffekter)

Pseudomembranös kolit, som kan variera i svårighetsgrad från mild till livshotande (se avsnitt 4.4).

Överväxt av icke-känsliga organismer inklusive svamp (se avsnitt 4.4)

Tetracyklinbiverkningar (klasseffekter)

Antibiotika av klassen glycylycykliner är strukturellt likartade antibiotika i tetracyklinklassen. Biverkningar för antibiotika tillhörande tetracyklinklassen kan inkludera ljuskänslighet, cerebral pseudotumör, pankreatit och anti-anabola effekter som kan leda till ökad BUN (mängden urinämne i blod), azotemi, acidosis och hyperfosfatemi (se avsnitt 4.4).

Tigecyklin kan eventuellt orsaka permanent missfärgning av tänder vid användning under tandutvecklingen (se avsnitt 4.4).

I kliniska cSSTI och cIAI fas 3- och 4-studier rapporterades infektionsrelaterade biverkningar oftare hos patienter som behandlades med tigecyklin (7,1 %) jämfört med kontrollgruppen (5,3 %). Signifikanta skillnader avseende sepsis/septisk chock med tigecyklin (2,2 %) jämfört med kontrollgruppen (1,1 %) observerades.

Avvikelser i ASAT och ALAT hos tigecyklin-behandlade patienter rapporterades oftare under tiden efter behandlingen än hos kontrollgruppen, där dessa oftare förekom under behandlingen.

I alla fas 3 och fas 4-studier (med komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner samt komplicerade intraabdominala infektioner) förekom dödsfall hos 2,4 % (54/2 216) av patienterna som fått tigecyklin och 1,7 % (37/2 206) av patienterna som fått aktiva jämförande läkemedel.

Pediatrisk population

Det finns väldigt begränsat med säkerhetsdata tillgängligt från två farmakokinetiska studier (se avsnitt 5.2). Inga nya eller oväntade säkerhetsproblem observerades med tigecyklin i dessa studier.

I en öppen farmakokinetisk studie med stigande singeldos undersöktes säkerheten för tigecyklin hos 25 barn i åldern 8 till 16 år, som nyligen tillfrisknat från infektioner. Biverkningsprofilen för tigecyklin hos dessa 25 personer överensstämde i allmänhet med den för vuxna.

Säkerheten för tigecyklin undersöktes också i en öppen farmakokinetisk studie med multipla stigande doser hos 58 barn i åldern 8 till 11 år med cSSTI (n=15), cIAI (n=24) eller samhällsförvärvad lunginflammation (n=19). Biverkningsprofilen för tigecyklin hos dessa 58 personer överensstämde i allmänhet med den för vuxna, med undantag av illamående (48,3 %), kräkningar (46,6 %) och förhöjt serumlipas (6,9 %) som observerades med högre frekvenser hos barn än hos vuxna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Ingen specifik information angående behandling av överdosering är tillgänglig. Intravenös administrering av tigecyklin som en enkel dos om 300 mg under 60 minuter till friska frivilliga resulterade i ökat illamående och kräkningar. Tigecyklin elimineras inte i signifikanta kvantiteter vid hemodialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antibakteriella medel för systemiskt bruk, tetracykliner, ATC-kod: J01AA12.

Verkningsmekanism

Tigecyklin är ett glycylycyklinantibiotikum, som hämmar proteinsyntesen i bakterier genom bindning till den ribosomala 30S-subenheten och förhindrar därmed aminoacyl tRNA-molekylerna att fästa till ribosomens A-position. Detta förhindrar inkorporeringen av aminosyror vid förlängning av peptidkedjor.

Generellt anses tigecyklin ha en bakteriostatisk effekt. Vid 4 gånger den minsta inhibitoriska koncentrationen (MIC) av tigecyklin, observerades 2 logaritmers reduktion i koloniantalet för *Enterococcus spp.*, *Staphylococcus aureus* och *Escherichia coli*.

Resistensmekanism

Tigecyklin kan övervinna de två huvudsakliga tetracyklinresistensmekanismerna, ribosomal blockad och efflux. Korsresistens mellan tigecyklin- och minocyklinresistenta isolat bland *Enterobacterales* på grund av ospecifika effluxpumpar har påvisats. Ingen målbaserad korsresistens finns mellan tigecyklin och de flesta antibiotikaklasser.

Tigecyklin är känslig för kromosomalt kodade ospecifika effluxpumpar hos *Proteaeae* och *Pseudomonas aeruginosa*. Patogener från *Proteaeae*-familjen (*Proteus* spp., *Providencia* spp., och *Morganella* spp.) är vanligen mindre känsliga för tigecyklin än andra medlemmar av *Enterobacterales*. Minskad känslighet för båda grupperna har tillskrivits överuttryck av den icke-specifika AcrAB effluxspumpen. Minskad känslighet för *Acinetobacter baumannii* har tillskrivits överuttryck av AdeABC-effluxspumpen.

Antibakteriell effekt i kombination med andra antibakteriella medel

I studier *in vitro* har antagonism mellan tigecyklin och andra frekvent använda klasser av antibiotika observerats i sällsynta fall.

Brytpunkter

Följande minsta inhibitoriska koncentration (MIC) brytpunkter är fastställda i samråd med European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST):

EUCAST-brytpunkter		
Patogen	Brytpunkt för minsta inhibitoriska koncentration (MIC) (mg/l)	
	≤S (känslig)	>R (resistent)
<i>Enterobacterales</i> : <i>Escherichia coli</i> och <i>Citrobacter koseri</i> : ^(†)	≤ 0,5	> 0,5
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 0,5	> 0,5
<i>Enterococcus</i> spp.	≤ 0,25	> 0,25
<i>Streptococcus</i> -grupp A, B, C och G	≤ 0,125	> 0,125

^(†) Mot andra *Enterobacterales* har tigecyklin varierad aktivitet från otillräcklig mot *Proteus* spp., *Morganella morganii* och *Providencia* spp. till varierande mot andra stammar.

Stöd för klinisk effekt mot anaeroba bakterier i polymikrobiella intra-abdominella infektioner finns, men inget samband kunde påvisas mellan MIC-värden, PK/PD-data och kliniskt utfall. Inga brytpunkter för känslighet har därför givits. Noteras bör att spridningen av MIC är bred för organismer i arterna *Bacteroides* och *Clostridium* och kan inkludera värden som överskrider 2 mg/l tigecyklin.

Begränsat stöd finns för tigecyklins kliniska effekt mot enterokocker. Polymikrobiella intraabdominella infektioner har dock visat sig svara på behandling med tigecyklin i kliniska studier.

Känslighet

Förekomst av förvärvad resistens kan variera geografiskt och över tid för enskilda stammar och lokal information avseende resistenssituationen är önskvärd, särskilt vid behandling av allvarliga infektioner. Expertrådgivning bör sökas vid behov då den lokala förekomsten av resistens är sådan att substansens användning kan ifrågasättas vid vissa infektioner.

Patogen
Vanligen känsliga organismer
<u>Grampositiva aeroba</u> <i>Enterococcus</i> spp.† <i>Staphylococcus aureus</i> * <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Staphylococcus haemolyticus</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> * <i>Streptococcus anginosus</i> gruppen* (inkluderar <i>S. anginosus</i> , <i>S. intermedius</i> och <i>S. constellatus</i>) <i>Streptococcus pyogenes</i> * Viridans streptokocker <u>Gramnegativa aeroba</u> <i>Citrobacter freundii</i> * <i>Citrobacter koseri</i> <i>Escherichia coli</i> * <u>Anaeroba</u> <i>Clostridium perfringens</i> † <i>Peptostreptococcus</i> spp.† <i>Prevotella</i> spp.
Organismer där förvärvad resistens kan vara ett problem
<u>Gramnegativa aeroba</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Klebsiella aerogenes</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> * <i>Klebsiella pneumoniae</i> * <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Anaeroba</u> <i>Bacteroides fragilis</i> gruppen†
Naturligt resistenta organismer
<u>Gramnegativa aeroba</u> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus</i> spp. <i>Providencia</i> spp. <i>Serratia marcescens</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>

* indikerar organismer mot vilka aktivitet anses tillfredsställande dokumenterad i kliniska studier

† se avsnitt 5.1, Brytpunkter ovan

Kardiell elektrofysiologi

Ingen signifikant effekt av en intravenös engångsdos på 50 mg eller 200 mg tigecyklin på QTc-intervallet detekterades under en randomiserad, placebo- och aktivt kontrollerad crossoverstudie med fyra grenar under hela QTc-studien på 46 friska försökspersoner.

Pediatrisk population

I en öppen studie med multipla stigande doser administrerades tigecyklin (0,75, 1 eller 1,25 mg/kg) till 39 barn i åldern 8 till 11 år med cIAI eller cSSTI. Alla patienter fick intravenöst tigecyklin under minst 3 dagar i följd till högst 14 dagar i följd, med alternativet att byta till ett oralt antibiotikum på eller efter dag 4.

Kliniskt tillfrisknande utvärderades mellan 10 och 21 dagar efter att den sista dosen i behandlingen administrerats. Resultaten av klinisk respons i den modifierade "intent-to-treat"-populationen (mITT) sammanfattas i tabellen nedan.

Kliniskt tillfrisknande, mITT-population			
	0,75 mg/kg	1 mg/kg	1,25 mg/kg
Indikation	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
cIAI	6/6 (100,0)	3/6 (50,0)	10/12 (83,3)
cSSTI	3/4 (75,0)	5/7 (71,4)	2/4 (50,0)
Totalt	9/10 (90,0)	8/13 (62,0)	12/16 (75,0)

De effektdata som visas ovan ska tolkas med försiktighet eftersom samtidiga antibiotika var tillåtna i den här studien. Dessutom ska det faktum att patientantalet var litet också tas med i bedömningen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Tigecyklin administreras intravenöst och biotillgängligheten är därför 100 %.

Distribution

Plasmaproteinbindningen för tigecyklin i *in vitro* sträcker sig från ca 71 % till 89 % vid koncentrationer studerade i kliniska studier (0,1 till 1,0 µg/ml). Farmakokinetiska studier i djur och i människa har visat att tigecyklin snabbt distribueras ut i vävnaderna.

Hos råttor som fått en eller multipla doser av ¹⁴C-tigecyklin distribuerades radioaktivitet väl till flertalet vävnader med generellt högst exponering i benmärg, spottkörtlar, sköldkörteln, mjälten och njurarna. Medelvärdet av tigecyklins distributionsvolym vid steady state var hos människa 500 till 700 l (7 till 9 l/kg) vilket indikerar att tigecyklin vida distribueras utöver plasmavolymen och koncentreras i vävnaderna.

Data om huruvida tigecyklin kan passera blod-hjärnbarriär hos människa eller inte saknas.

I kliniska farmakologiska studier där den terapeutiska dosen 100 mg följt av 50 mg var 12:e timme användes var serum tigecyklin steady state C_{max} 866 ± 233 ng/ml för 30-minuters infusioner och 634 ± 97 ng/ml för 60-minuters infusioner. Steady state AUC_{0-12h} var $2\,349 \pm 850$ ng•h/ml.

Metabolism

I genomsnitt uppskattas att mindre än 20 % av tigecyklin metaboliseras innan det utsöndras. Efter administrering av ¹⁴C-tigecyklin till manliga friska frivilliga var oförändrad tigecyklin det primära ¹⁴C-märkta material som återfanns i urin och feces men en glukuronid, en N-acetyl metabolit och en tigecyklin-epimer återfanns också.

In vitro-studier med humana levermikrosomer indikerar att tigecyklin inte hämmar metabolism förmedlad via någon av följande 6 isoformer av cytokrom P450 (CYP): 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 och 3A4 genom kompetitiv hämning. Dessutom visar inte tigecyklin något NADPH-beroende vid hämning av CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 och CYP3A, vilket tyder på frånvaro av mekanismbaserad hämning av dessa CYP enzymer.

Eliminering

Efter administrering av ¹⁴C-tigecyklin, indikerar återfunnen total radioaktivitet i feces och urin att 59 % av dosen elimineras genom utsöndring via galla/feces och 33 % utsöndras i urinen. Generellt är

det primära elimineringssättet för tigecyklin gallutsöndring av oförändrad tigecyklin. Glukuronidering och renal utsöndring av oförändrad tigecyklin är sekundära vägar.

Totala clearance av tigecyklin är 24 l/h efter en intravenös infusion. Renalt clearance är ca 13 % av totala clearance. Tigecyklin uppvisar en polyexponentiell eliminering från serum med en genomsnittlig terminal elimineringshalveringstid på 42 h efter upprepade dosering, men stora interindividuella variationer förekommer.

In vitro-studier där Caco-2-celler har använts indikerar att tigecyklin inte hämmar utflödet av digoxin, vilket tyder på att tigecyklin inte är en P-glykoproteinhämmare (P-gp-hämmare). Denna in vitro-information är förenlig med den bristande effekt av tigecyklin på digoxinclearance som setts i in vivo-läkemedelsinteraktionsstudien som beskrivs ovan (se avsnitt 4.5).

Baserat på en in vitro-studie där man använt en cellinje som överuttrycker P-gp, är tigecyklin ett P-gp-substrat. Om en Pgp-medierad transport av tigecyklin skulle ha betydelse in vivo är inte känt. Samtidig administrering av P-gp-hämmare (t.ex. ketokonazol eller ciklosporin) eller P-gp-inducerare (t.ex. rifampicin) kan påverka farmakokinetiken hos tigecyklin.

Särskilda grupper

Nedsatt leverfunktion

Den farmakokinetiska dispositionen av tigecyklin efter singel dos påverkades inte hos patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion. Systemisk clearance av tigecyklin reducerades dock med 25 % respektive 55 %, och halveringstiden för tigecyklin förlängdes med 23 % respektive 43 %, hos patienter med måttligt respektive kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh B och C) (se avsnitt 4.2).

Nedsatt njurfunktion

Den farmakokinetiska dispositionen av tigecyklin efter singeldos påverkades inte hos patienter med njurinsufficiens (kreatininclearance <30 ml/min, n=6). Vid gravt nedsatt njurfunktion var AUC 30 % högre än hos individer med normal njurfunktion (se avsnitt 4.2).

Äldre

Inga generella skillnader i farmakokinetik sågs mellan friska äldre och yngre personer (se avsnitt 4.2).

Pediatrisk population

Tigecyklins farmakokinetiska egenskaper har undersökts i två studier. Den första studien enrollerade barn i åldern 8–16 år (n=24), som fick singeldoser av tigecyklin (0,5, 1 eller 2 mg/kg, upp till maxdosen på 50 mg, 100 mg respektive 150 mg) administrerat intravenöst under 30 minuter. Den andra studien utfördes på barn i åldern 8 till 11 år som fick flerdoser av tigecyklin (0,75, 1 eller 1,25 mg/kg upp till maxdosen på 50 mg) var 12:e timme administrerat intravenöst under 30 minuter. Ingen laddningsdos administrerades i dessa studier. Farmakokinetiska parametrar sammanfattas i tabellen nedan.

Dos normaliserad till 1 mg/kg medelvärde ± SD tigecyklin C_{max} och AUC hos barn			
Ålder (år)	N	C _{max} (ng/ml)	AUC (ng•h/ml)*
Singeldos			
8-11	8	3 881 ± 6 637	4 034 ± 2 874
12-16	16	8 508 ± 11 433	7 026 ± 4 088
Flerdos			
8-11	42	1 911 ± 3 032	2 404 ± 1 000
* singeldos AUC _{0-∞} , flerdos AUC _{0-12h}			

Målvärdet AUC_{0-12h} hos vuxna efter tillförsel av den rekommenderade dosen på 100 mg och 50 mg var 12:e timme, var cirka 2 500 ng•h/ml.

Farmakokinetisk populationsanalys i båda studierna identifierade kroppsvikt som en samvariabel för clearance av tigecyklin hos barn i åldern 8 år eller äldre. En dosregim på 1,2 mg/kg tigecyklin var 12:e timme (till maxdosen på 50 mg var 12:e timme) för barn i åldern 8 till <12 år och på 50 mg var

12:e timme för ungdomar i åldern 12 till <18 år skulle troligen resultera i exponeringar jämförbara med dem som observerats hos vuxna som behandlats med den godkända dosregimen.

Högre C_{max} -värden än hos vuxna patienter observerades hos flera barn i dessa studier. Följaktligen bör infusionshastigheten för tigecyklin hos barn och ungdomar följas noga.

Kön

Det förelåg inga kliniskt relevanta skillnader i clearance för tigecyklin mellan män och kvinnor. AUC uppskattades vara 20 % högre hos kvinnor än hos män.

Ras

Det förelåg inga skillnader i clearance för tigecyklin mellan olika raser.

Vikt

Clearance, viktnormaliserat clearance och AUC skilde sig inte märkbart åt mellan patienter med olika kroppsvikt, inklusive patienter som vägde ≥ 125 kg. AUC var 24 % lägre hos patienter som vägde ≥ 125 kg. Inga data finns för patienter som väger 140 kg och mer.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Lymfoid uttömning/atrofi av lymfkörtlar, mjälte och tymus, minskat antal erythrocyter, reticulocyter, leukocyter och trombocyter, i samband med benmärgshypocellularitet samt ogynnsamma renala och gastrointestinala effekter har setts i toxicitetsstudier med upprepad dosering av tigecyklin till råtta och hund, vid nivåer motsvarande 8 respektive 10 gånger den humana dygnsdosen baserat på AUC. Dessa förändringar visade sig vara reversibla efter två veckors dosering.

Irreversibel missfärgning av skelett observerades hos råtta efter två veckors dosering.

Djurstudier indikerar att tigecyklin passerar placenta och återfinns i fostervävnad. Minskad fostervikt hos råtta och kanin (associerat med försenad förbening) har observerats i reproduktionstoxikologiska studier med tigecyklin. Tigecyklin var inte teratogent i råtta eller kanin. Tigecyklin påverkade inte parning eller fertilitet hos råtta vid exponering upp till 4,7 gånger den humana dygnsdosen baserat på AUC. Man fann inga läkemedelsrelaterade effekter på ovarier eller brunstcykel hos honråttor vid exponering upp till 4,7 gånger den humana dygnsdosen baserat på AUC.

Resultat från djurstudier med ^{14}C -märkt tigecyklin indikerar att tigecyklin snabbt utsöndras via mjölken hos lakterande råttor. Det sker endast en liten eller ingen systemisk exponering för tigecyklin hos de diande ungarna som resultat av exponering via modersmjölk, vilket är förenligt med den begränsade perorala biotillgängligheten för tigecyklin.

Livstidsstudier på djur för att utvärdera carcinogen potential av tigecyklin har inte utförts, men korttidsstudier på genotoxicitet var negativa.

Intravenös bolusadministrering av tigecyklin har i djurstudier associerats med ett histaminsvar. Dessa effekter observerades i råtta och hund vid exponeringar på 14 respektive 3 gånger den humana dagliga dosen, baserat på AUC.

Administrering av tigecyklin till råtta har inte visat några belägg för fotosensitivitet.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Maltosmonohydrat

Saltsyra (för pH-justering)

Natriumhydroxid (för pH-justering)

6.2 Inkompatibiliteter

Följande aktiva substanser får inte ges samtidigt genom samma trevägskran som tigecyklin: Amfotericin B, amfotericin B lipidkomplex, diazepam, esomeprazol, omeprazol och intravenösa lösningar som kan resultera i en ökning av pH-värdet till över 7.

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns under avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

3 år

Beredd lösning: Kemisk och fysikalisk stabilitet har påvisats under 6 timmar vid 20-25 °C. Ur mikrobiologisk synpunkt ska produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstider och förvaringsförhållanden före användning användarens ansvar och ska inte vara längre än de tider som anges ovan för kemisk och fysikalisk stabilitet.

Spädd lösning: Kemisk och fysikalisk stabilitet har påvisats under 24 timmar vid 20-25 °C och 48 timmar vid 2-8 °C. Ur mikrobiologisk synpunkt ska produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstider och förvaringsförhållanden före användning användarens ansvar och ska inte vara längre än de tider som anges ovan för kemisk och fysikalisk stabilitet.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Förvaringsanvisningar för färdigberedd produkt, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

10 ml injektionsflaska av klart typ 1-glas med en grå bromobutylgummiprop och en flip-off-försegling av aluminium. Förpackningsstorlek med en eller tio injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Pulvret ska beredas med 5,3 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning, glukos 50 mg/ml (5 %) injektionsvätska, lösning eller Ringer laktat injektionsvätska, lösning för att uppnå en koncentration på 10 mg/ml tigecyklin. Injektionsflaskan ska försiktigt snurras tills substansen har lösts upp. Därefter ska 5 ml beredd lösning från injektionsflaskan omedelbart dras upp och tillsättas en 100 ml infusionspåse eller till annan passande infusionsbehållare (t ex. glasflaska), för intravenöst bruk.

För en 100 mg dos används 2 beredda injektionsflaskor till en 100 ml infusionspåse eller annan passande behållare (t.ex. glasflaska), för intravenöst bruk. OBS: Injektionsflaskan innehåller 6 % överskott. 5 ml beredd lösning är således lika med 50 mg aktiv substans. Den beredda lösningen ska vara gul till orange i färgen; om inte, ska lösningen kasseras. Parenterala produkter ska före administrering inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning (t.ex. grönt eller svart).

Tigecyklin ska administreras intravenöst genom ett infusionsset eller genom en trevägskran. Om samma intravenösa infusionsset används för olika sekventiella infusioner av flera aktiva substanser ska infusionslangarna sköljas före och efter infusion av tigecyklin med endera natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning eller glukos 50 mg/ml (5 %) injektionsvätska, lösning. Injektion ska göras med en infusionsvätska som är kompatibel med tigecyklin och andra läkemedel via denna gemensamma infart (se avsnitt 6.2).

Detta läkemedel är endast avsett för engångsbruk, oanvänd lösning eller överblivet avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Kompatibla intravenösa lösningar är: natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning, glukos 50 mg/ml (5 %) injektionsvätska, lösning och Ringer laktat injektionsvätska, lösning.

När administrering sker via en trevägskran har kompatibilitet mellan tigecyklin spädd i natriumklorid 9 mg/ml för injektion och följande medicinska produkter eller lösningar påvisats: amikacin, dobutamin, dopaminhydroklorid, gentamicin, haloperidol, Ringer laktat, lidokainhydroklorid, metoklopramid, morfin, noradrenalin, piperacillin/tazobaktam (EDTA-formulering), kaliumklorid, propofol, ranitidinhydroklorid, teofyllin och tobramycin.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center,
Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona, Spanien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/19/1394/001 (10 injektionsflaskor)
EU/1/19/1394/002 (1 injektionsflaska)

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 17 april 2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR
TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET
FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN
SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

Accord Healthcare Polska Sp.z.o.o.
Ul. Lutomierska 50
95-200, Pabianice, Polen

Laboratori Fundació Dau
C/ C, 12-14 Pol. Ind.
Zona Franca, Barcelona, 08040, Spanien

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERFÖRPACKNING****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Tigecycline Accord 50 mg pulver till infusionsvätska, lösning
tigecyklin

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje injektionsflaska innehåller 50 mg tigecyklin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Varje injektionsflaska innehåller maltosmonohydrat. pH justeras med saltsyra och, om nödvändigt, med natriumhydroxid.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till infusionsvätska, lösning

1 injektionsflaska

10 injektionsflaskor

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning angående instruktioner för beredning och spädning.
För intravenös användning efter beredning och spädning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center,
Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona, Spanien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/19/1394/001 (10 injektionsflaskor)
EU/1/19/1394/002 (1 injektionsflaska)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR ETIKETT FÖR INJEKTIONSFLASKA
--

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Tigecycline Accord 50 mg pulver till infusionsvätska
tigecyklin
Intravenös användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET
--

50 mg

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Tigecycline Accord 50 mg pulver till infusionsvätska, lösning tigecyklin

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du får detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig eller ditt barn.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Tigecycline Accord är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får Tigecycline Accord
3. Hur Tigecycline Accord ges
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Tigecycline Accord ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Tigecycline Accord är och vad det används för

Tigecycline Accord är ett antibiotikum i gruppen glycylycykliner som verkar genom att stoppa tillväxten av bakterier som orsakar infektioner.

Din läkare har förskrivit Tigecycline Accord för att du eller ditt barn på över 8 år har en av följande allvarliga infektioner.

- Komlicerade infektioner i huden och mjukdelar (vävnaderna under huden), exkluderat fotinfektioner hos patienter med diabetes.
- Komlicerad infektion i bukhålan.

Tigecycline Accord används endast när din läkare anser att andra antibiotika är olämpliga.

2. Vad du behöver veta innan du får Tigecycline Accord

Använd inte Tigecycline Accord

- Om du är allergisk mot tigecyklin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6). Om du är allergisk mot tetracyklinantibiotika (t ex. minocyklin, doxycyklin, etc.) kan du vara allergisk mot tigecyklin.

Varningar och försiktighet

Tala med din läkare eller sjuksköterska innan du får Tigecycline Accord:

- Om såret inte läker normalt.
- Om du lider av diarré innan du får Tigecycline Accord. Om du får diarré under eller efter din behandling, tala genast om det för din läkare. Ta inte några diarréläkemedel utan att först ha kontrollerat med din läkare.
- Om du tidigare har haft några biverkningar på grund av antibiotika som tillhör tetracyklinklassen (t ex. hudsensibilisering för solljus, missfärgning av tänder som utvecklas, bukspottkörtelinflammation och ändring av vissa laboratorievärden ämnade att mäta hur bra ditt blod koagulerar).

- Om du har, eller tidigare har haft leverproblem. Beroende på din levers kondition kan din läkare minska dosen för att undvika möjliga biverkningar.
- Om du har en blockering av gallgångarna (kolestas).
- Om du lider av någon typ av blödersjuka eller behandlas med antikoagulantia, eftersom det här läkemedlet kan påverka blodkoaguleringen.

Under behandling med Tigecycline Accord:

- Tala genast om för din läkare om du får symtom på en allergisk reaktion.
- Tala genast om för din läkare om du får svåra magsmärtor, illamående och kräkningar. Dessa symtom kan vara tecken på bukspottkörtelinflammation (akut pankreatit).
- För vissa svåra infektioner kan din läkare överväga att använda Tigecycline Accord tillsammans med andra antibiotika.
- Din läkare kommer att kontrollera dig noggrant så att inte någon annan bakteriell infektion utvecklas. Om du drabbas av en annan bakteriell infektion kan läkaren eventuellt skriva ut ett annat antibiotikum som är specifikt för den infektionen.
- Trots att antibiotika inklusive Tigecycline Accord verkar mot vissa bakterier kan andra bakterier och svamp fortsätta att växa. Detta kallas för överväxt. Din läkare kommer att följa upp möjliga infektioner och behandla dig om det är nödvändigt. Om du får Tigecycline Accord kommer din läkare att kontrollera dig noga så att inte någon annan infektion utvecklas, och behandla dig om det är nödvändigt.

Barn

Tigecycline Accord ska inte användas till barn under 8 års ålder eftersom det saknas data om säkerhet och effekt i denna åldersgrupp och då det kan orsaka permanenta defekter på tänderna, såsom missfärgning av tänder som utvecklas.

Andra läkemedel och Tigecycline Accord

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Tigecycline Accord kan förlänga vissa tester som mäter hur bra ditt blod koagulerar. Det är viktigt att du talar om för din läkare om du tar läkemedel för att undvika överskott av blodkoagulering (så kallade antikoagulantia). Om så är fallet kommer din läkare övervaka dig noggrant.

Tigecycline Accord kan påverka effekten av p-piller. Tala med din läkare om behovet av ytterligare preventivmedel under användning av Tigecycline Accord.

Tigecycline Accord kan öka effekten av läkemedel som används för att hämma immunförsvaret (såsom takrolimus och ciklosporin). Det är viktigt att du talar om för din läkare om du tar dessa läkemedel så att du kan övervakas noggrant.

Graviditet och amning

Tigecycline Accord kan vara skadligt för fostret. Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du tar detta läkemedel.

Det är inte känt om tigecyklin går över i modersmjölken. Rådfråga läkare innan du ammar ditt barn.

Körförmåga och användning av maskiner

Tigecycline Accord kan orsaka biverkningar såsom yrsel. Detta kan försämra förmågan att framföra fordon och hantera maskiner.

Tigecycline Accord innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per injektionsflaska, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur Tigecycline Accord ges

Tigecycline Accord kommer administreras till dig av läkare eller sjuksköterska.

Rekommenderad dos till vuxna är 100 mg som en startdos följt av 50 mg var 12:e timme. Denna dos ges intravenöst (direkt in i blodet) under en period av 30 till 60 minuter.

Rekommenderad dos till barn i åldern 8 till <12 år är 1,2 mg/kg som ges var 12:e timme intravenöst upp till maxdosen 50 mg var 12:e timme.

Rekommenderad dos till ungdomar i åldern 12 till <18 år är 50 mg som ges var 12:e timme.

Vanligtvis varar behandlingen i 5 till 14 dagar. Din läkare kommer att bestämma hur länge du kommer bli behandlad.

Om du har fått för stor mängd av Tigecycline Accord

Om du är orolig över att du kan ha fått för stor mängd Tigecycline Accord ska du omedelbart tala med din läkare eller sjuksköterska.

Om du har glömt en dos Tigecycline Accord

Om du är orolig över att du kan ha missat en dos ska du omedelbart tala med din läkare eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Pseudomembranös kolit kan förekomma vid behandling med de flesta antibiotika, även Tigecycline Accord. Den visar sig som svår, ihållande eller blodig diarré i samband med magsmärtor eller feber. Detta kan vara tecken på allvarlig tarminflammation, som kan uppkomma under eller efter din behandling.

Mycket vanliga biverkningar är (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- Illamående, kräkningar, diarré

Vanliga biverkningar är (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- Abscess (varansamling), infektioner
- Laboratoriemätvärden som visar att blodet har minskad förmåga att levra sig (koagulera)
- Yrsel
- Blodåderirritation av injektionen inklusive smärta, inflammation, svullnad och koagulation
- Magsmärtor, matsmältningsproblem, aptitlöshet
- Ökade leverenzymmer, hyperbilirubinemi (överskott av gallfärgämne i blodet)
- Klåda, hudutslag
- Dålig eller långsam sårhäkning
- Huvudvärk
- Förhöjda amylasvärden, vilket är ett enzym som finns i salivkörtlarna och bukspottkörteln, förhöjda värden av urinämne i blod (BUN)
- Lunginflammation
- Lågt blodsocker
- Blodförgiftning/septisk chock (allvarligt medicinskt tillstånd som kan leda till att flera organ slutar fungera och död till följd av blodförgiftning)
- Reaktion vid injektionsstället (smärta, rodnad, inflammation)
- Låga halter av protein i blodet

Mindre vanliga biverkningar är (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

- Akut pankreatit (bukspottkörtelinflammation, som kan resultera i svåra magsmärtor, illamående och kräkningar)
- Gulsot (gulfärgning av huden), leverinflammation
- Låga halter av blodplättar i blodet (som kan leda till ökad blödningsbenägenhet och blåmärken/hematom)

Sällsynta biverkningar är (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare):

- Låga halter av fibrinogen i blodet (ett protein som har betydelse för blodets koagulering)

Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare):

- Anafylaktiska/anafylaktoida överkänslighetsreaktioner (som kan variera från milda till svåra, inklusive plötslig, allmän allergisk reaktion som kan leda till livshotande chock [t.ex. svårigheter att andas, blodtrycksfall, snabb puls]).
- Leversvikt
- Hudutslag som kan leda till allvarlig blåbildning på huden och hudavflagnig (Stevens-Johnsons syndrom)

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Tigecycline Accord ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Inga särskilda förvaringsanvisningar. Används före utgångsdatum som anges på flaskan. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaring efter beredning

Beredd lösning: Kemisk och fysikalisk stabilitet har påvisats under 6 timmar vid 20-25 °C. Ur mikrobiologisk synpunkt ska produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstider och förvaringsförhållanden före användning användarens ansvar och ska inte vara längre än de tider som anges ovan för kemisk och fysikalisk stabilitet.

Spädd lösning: Kemisk och fysikalisk stabilitet har påvisats under 24 timmar vid 20-25 °C och 48 timmar vid 2-8 °C. Ur mikrobiologisk synpunkt ska produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstider och förvaringsförhållanden före användning användarens ansvar och ska inte vara längre än de tider som anges ovan för kemisk och fysikalisk stabilitet.

Tigecycline Accord-lösningen ska vara gul till orange efter upplösning av pulvret; om inte ska lösningen kasseras.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är tigecyklin. Varje injektionsflaska innehåller 50 mg tigecyklin.
- Övriga innehållsämnen är maltosmonohydrat, saltsyra och natriumhydroxid.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Tigecycline Accord tillhandahålls som ett pulver för infusionsvätska i en injektionsflaska och ser ut som ett orange pulver eller kaka före spädning. Dessa injektionsflaskor distribueras till sjukhus i en förpackning om en injektionsflaska eller tio injektionsflaskor. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Pulvret ska lösas upp i flaskan med en liten mängd lösning. Injektionsflaskan roteras försiktigt tills läkemedlet har lösts upp. Därefter ska lösningen från injektionsflaskan omedelbart sättas till en 100 ml infusionspåse eller till annan passande infusionsbehållare på sjukhuset, för intravenöst bruk.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkareInnehavare av godkännande för försäljning:

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center,
Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona, Spanien

Tillverkare:

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.
ul. Lutomierska 50
95-200 Pabianice
Polen

Eller

Laboratori Fundació Dau
C/ C, 12-14 Pol. Ind.
Zona Franca, Barcelona, 08040
Spanien

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}.

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Hanteringsinstruktioner (se också **3. Hur Tigecycline Accord ges** i denna bipacksedel)

Pulvret ska spädas med 5,3 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning, glukos 50 mg/ml (5 %) injektionsvätska, lösning eller Ringer Laktat injektionsvätska, lösning för att uppnå en koncentration på 10 mg/ml tigecyklin. Injektionsflaskan ska roteras försiktigt tills den aktiva substansen har lösts upp. Därefter ska 5 ml beredd lösning från injektionsflaskan omedelbart dras upp och tillsättas en 100 ml infusionspåse eller annan passande infusionsbehållare (t.ex. glasflaska), för intravenöst bruk.

För en 100 mg dos används 2 beredda injektionsflaskor till en 100 ml infusionspåse eller annan passande behållare (t.ex. glasflaska), för intravenöst bruk.

OBS: Injektionsflaskan innehåller 6 % överskott. 5 ml spädd lösning är således lika med 50 mg aktiv substans. Beredd lösning ska vara gul till orange i färgen; om inte ska lösningen kasseras. Parenterala produkter ska före administrering inspekteras visuellt för främmande partiklar och missfärgning (t.ex. grön eller svart).

Tigecyklin ska administreras intravenöst genom ett infusionsset eller genom en trevägskran. Om samma intravenösa infusionsset används för olika sekventiella infusioner av flera aktiva substanser ska infusionsslangarna sköljas före och efter infusion av tigecyklin med endera natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning eller glukos 50 mg/ml (5 %) injektionsvätska, lösning. Injektion ska göras med en infusionsvätska som är kompatibel med tigecyklin och andra läkemedel via denna gemensamma infart.

Kompatibla intravenösa lösningar är: natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning, glukos 50 mg/ml (5 %) injektionsvätska, lösning eller Ringer Laktat injektionsvätska, lösning.

När administrering sker via en trevägskran har kompatibilitet mellan tigecyklin spädd i natriumklorid 9 mg/ml för injektion och följande medicinska produkter eller lösningar påvisats: amikacin, dobutamin, dopaminhydroklorid, gentamicin, haloperidol, Ringer laktat, lidokainhydroklorid, metoklopramid, morfin, noradrenalin, piperacillin/tazobaktam (EDTA-formulering) kaliumklorid, propofol, ranitidinhydroklorid, teofyllin och tobramycin.

Tigecycline Accord får inte blandas med andra läkemedel, för vilka blandbarhetsdata saknas.

Beredd lösning: Kemisk och fysikalisk stabilitet har påvisats under 6 timmar vid 20-25 °C. Ur mikrobiologisk synpunkt ska produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstider och förvaringsförhållanden före användning användarens ansvar och ska inte vara längre än de tider som anges ovan för kemisk och fysikalisk stabilitet.

Spädd lösning: Kemisk och fysikalisk stabilitet har påvisats under 24 timmar vid 20-25 °C och 48 timmar vid 2-8 °C. Ur mikrobiologisk synpunkt ska produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstider och förvaringsförhållanden före användning användarens ansvar och ska inte vara längre än de tider som anges ovan för kemisk och fysikalisk stabilitet.

Endast för engångsbruk, all oanvänd lösning ska kasseras.